全氟辛基磺酸茂锆催化吲哚与羰基化合物反应

易卫国^{a,b} 贾振永^b 李宁波^b 邱仁华^b 陈锦杨^b 许新华^{*b}^(a) 湖南化工职业技术学院 株洲 412004^(b) 湖南大学化学化工学院 长沙 410082

摘要 在 1.0 mol% 二(全氟辛基磺酸)二茂锆存在下, 吲哚与醛、酮在室温、四氢呋喃中反应 10~25 min, 生成二吲哚甲烷衍生物, 收率达 86%~96%。催化剂二(全氟辛基磺酸)二茂锆能重复使用 6 次, 转化率仍有 90%; 反应不需要在严格的无水条件下进行, 上述过程为二吲哚甲烷衍生物制备提供一条新的有效途径。

关键词 全氟辛基磺酸二茂锆; 催化; 合成; 二吲哚甲烷衍生物

Zirconocene Bis(perfluorooctanesulfonate)s-Catalyzed the Reaction of Indoles and Carbonyl Compounds

Yi, Weiguo^{a,b} Jia, Zhenyong^b Li, Ningbo^b Qiu, Renhua^b
Chen, Jinyang^b Xu, Xinhua^{*b}^(a) Hunan Chemical Industry Vocation Technology Institute, Zhuzhou 412004^(b) College of Chemistry Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082

Abstract In the presence of 1.0 mol% zirconocene bis(perfluorooctanesulfonate)s, indoles reacted with aldehyde/ketone at room temperature in tetrahydrofuran for 10~25 min to give diindolylmethane derivatives in 86%~96% yields. The catalyst zirconocene bis(perfluorooctanesulfonate)s can be reused 6 times, and the conversion rate is still as high as 90%. This reaction does not require strict anhydrous conditions. This procedure provides a new and efficient way for preparing diindolylmethane derivatives.

Keywords zirconocene bis(perfluorooctanesulfonate)s; catalysis; synthesis; diindolylmethane derivatives

路易斯酸化学在现代有机合成中一直扮演着重要角色^[1~4]。一般而言, 路易斯酸的酸性越强则它所具有的反应活性越高, 但随着它的酸性增强, 对空气和水越敏感, 更容易水解。这一矛盾一直未能解决。第四族金属为中心的阳离子茂合物是一类具有代表性的化合物, 对它们的研究已引起日益广泛的关注。二茂金属三氟甲磺酸配合物 $\text{Cp}_2\text{M}(\text{OTf})_2$ ($\text{Cp}=\text{C}_5\text{H}_5$, $\text{Tf}=\text{CF}_3\text{SO}_2$) 已经成功地应用到了各种碳—碳键的形成反应中^[5~8]。然而不足的是, 这类茂金属三氟甲基配合物在空气中, 容易被水解, 所以它们必须在严格无水的条件下使用。因此, 克服茂金属配合物易水解具有重要的应用价值。

Otera 小组^[9]报道, 全氟辛基磺酸锡配合物对空气和水都相当稳定, 这与对应的具有高水解性的三氟甲基磺酸锡形成鲜明对比。这个发现表明, 长链全氟烷基磺

酸官能团能够克服阳离子茂金属配合物的水解不稳定性。因此, 我们制备了茂金属(Ti, Zr, Hf)全氟辛基磺酸配合物和全氟苯基磺酸配合物, 并报道了它们在催化形成碳—碳键反应中的应用^[10~15]。二吲哚甲烷衍生物具有重要生理活性, 其制备一般是采用 Lewis 酸如 $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ ^[16], ZrOCl_2 ^[17], $\text{AlPW}_{12}\text{O}_{40}$ ^[18] 等催化吲哚与羰基化合物反应。但是, 这些方法存在一些不足, 如 $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ 对水敏感, 不能回收和重复使用; 使用 ZrOCl_2 作催化剂需要使用硅胶作载体, 需要在加热条件下进行, 且催化剂用量较大(5.0 mol%); 用 $\text{AlPW}_{12}\text{O}_{40}$ 作催化剂, 需要较长反应时间。本文报道对空气稳定的全氟辛基磺酸茂锆配合物催化吲哚与羰基化合物反应合成二吲哚甲烷。

* E-mail: xhx1581@yahoo.com.cn

Received July 12, 2012; revised August 6, 2012; published online August 10, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172061, 21273068).

国家自然科学基金(Nos. 21172061, 21273068)资助项目。

1 结果与讨论

首先以吲哚与对羟基苯甲醛的反应作为模型进行条件的探索. 实验表明, 在室温、四氢呋喃(THF)中, 催化剂二(全氟辛基磺酸)二茂锆的量为 1.0 mol% 时, 吲哚 (2.0 mmol) 与对羟基苯甲醛 (1.0 mmol) 反应 15 min, 几乎得到定量的二吲哚对羟基苯甲烷. 在此条件下, 考察了其他醛、酮与吲哚反应 (Eq. 1), 结果见表 1.

表 1 $\text{Cp}_2\text{Zr(OSO}_2\text{C}_8\text{F}_{17})_2 \cdot \text{THF}$ 催化二吲哚甲烷衍生物的合成
Table 1 Synthesis of bis-indolylmethanes derivatives catalyzed by $\text{Cp}_2\text{Zr(OSO}_2\text{C}_8\text{F}_{17})_2 \cdot \text{THF}$

Compd.	R ¹	R ²	Time/min	Yield ^a /%
2a	Ph	H	10	99
2b	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	20	98
2c	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	H	15	92
2d	<i>o</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	H	18	89
2e	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	H	12	99
2f	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	H	16	87
2g	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	25	86
2h	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	20	90
2i	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	19	96
2j	Ph	CH ₃	1500	94
2k		H	960	98

^a Isolated yields.

由表 1 知, 芳香醛、芳香酮、脂肪醛、脂肪酮均能与吲哚发生烷基化反应, 高收率形成二吲哚甲烷衍生物; 苯环上取代基对反应没有明显影响. 相对于醛, 酮需要较长的反应时间.

以吲哚与对羟基苯甲醛为模型, 对催化剂的重复使用进行探究, 结果见表 2.

表 2 催化剂二(全氟辛基磺酸)二茂锆的重复使用

Table 2 Recycle of catalyst $\text{Cp}_2\text{Zr(OSO}_2\text{C}_8\text{F}_{17})_2 \cdot \text{THF}$

Number	1	2	3	4	5	6
Yield ^a /%	98	98	96	94	93	91

^a Isolated yields.

实验结果表明, 二(全氟辛基磺酸)二茂锆 [$\text{Cp}_2\text{Zr(OSO}_2\text{C}_8\text{F}_{17})_2 \cdot \text{THF}$] 重复催化使用 6 次后, 催化产率仍能达到 91%.

2 结论

二(全氟辛基磺酸)二茂锆在室温、THF 中就能高效的催化吲哚与醛、酮反应生成二吲哚甲烷衍生物, 且配合物能重复使用, 催化剂具有耐水、耐氧的特性, 反应不需要在严格的无水条件下进行, 而且产物收率高, 易于分离、纯化, 此方法为二吲哚甲烷衍生物制备提供一条新的有效途径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR, ¹³C NMR (以 CDCl₃ 作溶剂, TMS 为内标) 用 BRUKER AC-P400 型仪测定, 质谱由 VG Auto Spec-300 仪测定; 硅胶为青岛海洋化工厂产品; 溶剂 THF 未进行除水处理. 吲哚、醛、酮均在 Aldrich 公司购买, 其他试剂均为分析纯, 二茂全氟辛基磺酸锆按文献方法制备^[12].

3.2 二茂全氟辛基磺酸锆催化吲哚与羰基化合物反应

在 50 mL 圆底烧瓶中, 依次加入羰基化合物 (1.0 mmol), THF (2.0 mL), 吲哚 (0.234 g, 2.0 mmol), 二(全氟辛基磺酸)二茂锆 (0.012 g, 0.01 mmol), 室温下搅拌反应, TLC 跟踪反应. 反应完成后, 旋干溶剂, 乙醚溶解稀释, 过滤分离回收催化剂, 滤液旋干得到粗产品, 柱层析分离 ($V_{\text{石油醚}} : V_{\text{二氯甲烷}} = 8 : 1$) 得到目标产物.

3.3 化合物光谱数据

3,3'-二吲哚基苯甲烷 (2a): 浅粉红色固体, m.p. 127~129 °C (文献值^[19] 125~127 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.81 (s, 1H), 6.61 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.14~7.22 (m, 3H), 7.28 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.32~7.35 (m, 4H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.83 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 144.3, 136.7, 128.8, 128.5, 127.3, 126.4, 123.7, 122.2, 120.0, 119.7, 119.3, 111.3, 40.2; MS (EI) m/z : 322 (M^+).

3,3'-二吲哚基-3-硝基苯基甲烷 (2b): 浅粉红色固体, m.p. 261~264 °C (文献值^[19] 260~262 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.99 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.02 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.18~7.25 (m, 2H), 7.34~7.38 (m, 4H), 7.43 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.08 (d, $J=10$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 147.8, 139.0, 136.5, 135.1, 129.5, 127.4, 125.4, 123.0, 121.7, 120.9, 119.8, 118.8, 112.1, 111.1, 53.6; MS (EI) m/z : 367 (M^+).

3,3'-二吲哚基-4-羟基苯基甲烷 (2c): 浅粉红色固体, m.p. 126~127 °C (文献值^[19] 122~126 °C); ¹H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ : 6.00 (s, 1H), 6.74 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 6.84~6.86 (m, 2H), 7.02 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.17~7.20 (m, 4H), 7.34~7.40 (m, 4H), 8.00 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 155.5, 136.5, 130.7, 130.4, 127.4, 123.0, 121.7, 119.8, 118.8, 115.8, 112.1, 111.1, 54.6; MS (EI) m/z : 338 (M^+).

3,3'-二吡啶基-2-三氟甲基苯基甲烷(**2d**): 浅粉红色固体, m.p. 223~225 °C(文献值^[20] 224~226 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.30 (s, 1H), 6.56 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.32~7.41 (m, 6H), 7.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.91 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 137.0, 136.5, 131.9, 130.9, 127.8, 127.4, 126.1, 126.0, 124.0, 123.0, 121.7, 119.8, 118.8, 112.1, 111.1, 52.1; MS (EI) m/z : 390 (M^+).

3,3'-二吡啶基-4-三氟甲基苯基甲烷(**2e**): 浅粉红色固体, m.p. 226~227 °C(文献值^[20] 229~230 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.93 (s, 1H), 6.61 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.91 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 141.4, 136.5, 129.3, 128.0, 127.4, 125.0, 124.1, 123.0, 121.7, 119.8, 118.8, 112.1, 111.1, 54.6; MS (EI) m/z : 390 (M^+).

3,3'-二吡啶基-4-溴代苯基甲烷(**2f**): 浅粉红色固体, m.p. 101~103 °C(文献值^[21] 100~101 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.84 (s, 1H), 6.65 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.16~7.20 (m, 4H), 7.35~7.40 (m, 6H), 7.93 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 137.1, 136.5, 131.5, 131.2, 127.4, 123.0, 121.7, 120.1, 119.8, 118.8, 112.1, 111.1, 54.6; MS (EI) m/z : 400 (M^+).

3,3'-二吡啶基-4-氯代苯基甲烷(**2g**): 浅粉红色固体, m.p. 102~106 °C(文献值^[19] 103~105 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.86 (s, 1H), 6.65 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.16~7.28 (m, 5H), 7.35~7.37 (m, 4H), 7.93 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.6, 136.2, 131.3, 130.1, 128.1, 126.6, 123.1, 122.1, 119.8, 119.4, 119.2, 111.1, 39.6; MS (EI) m/z : 356.5 (M^+).

3,3'-二吡啶基-4-甲基苯基甲烷(**2h**): 浅粉红色固体, m.p. 97~98 °C(文献值^[19] 95~98 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.67 (t, $J=1.0$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.90 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 141.5, 136.4, 135.1, 129.3,

128.5, 127.3, 123.4, 122.5, 120.8, 119.8, 119.1, 111.1, 40.6, 21.3; MS (EI) m/z : 336 (M^+).

3,3'-二吡啶基丁烷(**2i**): 白色固体, m.p. 63~64 °C(文献值^[22] 65~67 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92~0.96 (m, 4H), 1.39~1.45 (m, 4H), 2.15~2.21 (m, 2H), 4.48 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.11~7.15 (m, 2H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.89 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 139.8, 136.5, 124.2, 121.7, 119.8, 118.8, 115.4, 111.1, 49.4, 43.0, 19.7, 14.4; MS (EI) m/z : 288 (M^+).

1,1'-(3,3'-二吡啶基-苯基)乙烷(**2j**): 白色固体, m.p. 136~138 °C(文献值^[22] 135~137 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (s, 3H), 6.59 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.18~7.25 (m, 4H), 7.30~7.33 (m, 4H), 7.39 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.81 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 140.8, 136.5, 130.7, 128.6, 127.4, 125.9, 123.0, 121.7, 119.8, 118.8, 112.1, 111.1, 50.6, 15.0; MS (EI) m/z : 336 (M^+).

3,3'-二吡啶基环己烷(**2k**): 白色固体, m.p. 86~87 °C(文献值^[22] 89~91 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.57 (t, $J=2.2$ Hz, 2H), 1.59~1.64 (m, 4H), 2.53 (t, $J=5.8$ Hz, 4H), 6.88 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.03~7.06 (m, 4H), 7.24 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.82 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 210.8, 139.8, 136.5, 124.2, 121.7, 119.8, 118.8, 115.4, 111.1, 53.1, 46.0, 41.3, 28.2; MS (EI) m/z : 314 (M^+).

References

- [1] Yamamoto, H. *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2000.
- [2] Ye, J.-H.; Xu, G.-J.; Zhang, W.-C.; Wang, S.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1664 (in Chinese). (叶家海, 徐国杰, 张文超, 田桂蓉, 有机化学, **2009**, 29, 1664.)
- [3] Wu, J.-Y.; Fang, H.; Xu, W.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1175 (in Chinese). (吴记勇, 芳浩, 徐文方, 有机化学, **2009**, 29, 1175.)
- [4] Zhao, Y.; Ye, C.-C.; Tan, X.-Y.; Yang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 643 (in Chinese). (赵莹, 叶翠层, 谭晓叶, 杨志, 有机化学, **2009**, 29, 643.)
- [5] Hollis, T. K.; Robison, N. P.; Bosnich, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6423.
- [6] Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4570.
- [7] Ohmori, K.; Hatakeyama, K.; Ohnishi, H.; Suzuki, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1365.
- [8] Hollis, T. K.; Robinson, N. P.; Bosnich, B. *Organometallics* **1992**, 11, 2745.
- [9] An, D.; Peng, Z.; Orita, A.; Kurita, A.; Man, S.; Ohkubo, K.; Li, X.; Fukuzumi, S.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1642.
- [10] Qiu, R. H.; Xu, X. H.; Li, Y. H.; Zhang, G. P.; Shao, L. L.; An, D. L.; Yin, S. F. *Chem. Commun.* **2009**, 1679.

- [11] Qiu, R. H.; Zhang, G. P.; Zhu, Y. Y.; Xu, X. H.; Shao, L. L.; Li, Y. H.; An, D. L.; Yin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6488.
- [12] Qiu, R. H.; Zhang, G. P.; Xu, X. H.; Zou, K. B.; Shao, L. L.; Fang, D. W.; Li, Y. H.; Orita, A.; Saijo, R.; Mineyama, H.; Suenobu, T.; Fukuzumi, S.; An, D. L.; Otera, J. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 1524.
- [13] Qiu, R. H.; Zhu, Y. Y.; Xu, X. H.; Li, Y. H.; Shao, L. L.; Ren, X. F.; Cai, X. T.; An, D. L.; Yin, S. F. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1889.
- [14] Qiu, R. H.; Yin, S. F.; Zhang, X. W.; Xia, J.; Xu, X. H.; Luo, S. L. *Chem. Commun.* **2009**, 4759.
- [15] Qiu, R. H.; Zhang, G. P.; Xu, X. H.; Peng, L. F.; Zhao, Y. L.; Li, N. B.; Yin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6172.
- [16] Mi, X. L.; Luo, S. Z.; He, J. Q. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4567.
- [17] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafari, A. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *244*, 168.
- [18] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafarpour, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 253, 249.
- [19] Aliyan, H.; Fazaeli, R.; Naghash, H. *J. Heteroat. Chem.* **2009**, *20*, 325.
- [20] Ma, Z. H.; Han, H. B.; Zhou, Z. B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *311*, 46.
- [21] Khaksar, S.; Ostad, S. M. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 937.
- [22] Lv, W.-H.; Liu, X.-H.; Liu, D.-Y. *Chin. J. Catal.* **2009**, *30*, 1287 (in Chinese).
(吕文辉, 刘兴海, 刘冬妍, 催化学报, **2009**, *30*, 1287.)

(Cheng, F.)